



Tratamiento del melanoma avanzado *Sobrevida a 5 años con la combinación de nivolumab e ipilimumab*

Prof. Dr. Mario A. Marini

PROFESOR TITULAR CONSULTO. UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

El melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica con una incidencia en continuo incremento en el mundo. Posee alta capacidad para generar metástasis.

Pacientes con melanoma avanzado (III –IV) presentaban una supervivencia de solo 6 a 9 meses. En los últimos años, el advenimiento de terapias biomoleculares dirigidas al blanco e inmunoterapias, permitieron revertir el pésimo pronóstico del melanoma metastásico, aumentando significativamente la sobrevida de estos pacientes.

Desde 2011 a la fecha la FDA en EE.UU. ha aprobado distintos fármacos con estas acciones para el melanoma metastásico y se encuentran muchos más en estudio (fase II –III).

- **Ipilimumab** anti CTLA4 aprobado en 2011
- **Vemurafenib** (anti-BRAF) aprobado en 2011
- **Dabrafenib** (anti-BRAF) aprobado en 2013

- **Trametinib** (anti-MEK) aprobado en 2013
- **Pembrolizumab** anti PD1 aprobado en 2014
- **Nivolumab** PD1 aprobado en 2015
- **Encorafenib** (anti-BRAF) aprobado en 2018
- **Binimetinib** (anti-MEK) aprobado en 2018

The New England Journal of Medicine a conocer en octubre de 2019 un estudio de investigación randomizado, multicéntrico e internacional, donde muestra la efectividad a 5 años de seguimiento de la combinación de nivolumab más ipilimumab, en pacientes con melanoma avanzado, así como el nivolumab solo (Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, et al. Five-Years Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* October 2, 2019.

El **nivolumab** es un anti PD-1 y el **ipilimumab** es un anti-CTLA-4. Ambos son inmunoestimuladores inespecíficos que actúan liberando el freno de los linfocitos T CD8 citotóxicos, así como manteniendo la activación de los linfocitos T CD4 y CD8 en los ganglios linfáticos, respectivamente, para que estos prosigan atacando a las células cancerosas.

Entre julio de 2013 y marzo de 2014 enrolaron 1296 pacientes con melanoma avanzado (estadio III-IV), quedando finalmente en el estudio un total de 945 pacientes, que fueron randomizados 1:1:1 para tres opciones terapéuticas distintas: 314 integraron el grupo que recibió la combinación de **nivolumab** (Nivo) más **ipilimumab** (Ipi), 316 el grupo que solo recibió **nivolumab** y 315 el grupo que recibió **ipilimumab** solo.

En el primer grupo se indicó Nivo 1 mg/kg más Ipi 3 mg/kg cada 3 semanas en un total de 4 dosis, seguido de Nivo 3 mg/kg cada 2 semanas. El segundo grupo recibió

solamente Nivo 3 mg/kg cada 2 semanas (Ipi-like como placebo) y el tercero Ipi únicamente en dosis de 3 mg/kg cada 3 semanas, con un total de 4 dosis (Nivolike como placebo).

Se evaluaron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de cada grupo a 5 años, resultando la combinación de Nivo con Ipi y Nivo sola más beneficiosas que Ipi sola.

Supervivencia global: con un seguimiento mínimo de 5 años, el estudio arrojó un 52% de supervivencia global para la asociación Nivo con Ipi, con un 22% de respuesta completa; un 44% para Nivo solo, con un 19 de respuesta completa y un 26% de supervivencia global con un 6% de respuesta completa para Ipi como monodroga.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 36%, 29% y 8% para cada grupo respectivamente.

Los pacientes que se beneficiaron con el tratamiento, sin efectos adversos substanciales, podían seguir siendo tratados más allá de lo indicado por el protocolo de investigación según criterio del investigador. Algunos pacientes debieron recibir, además, radioterapia o cirugía

Todo indica que la combinación de Nivo e Ipi y Nivo como monodroga son beneficiosas para pacientes con

melanoma avanzado (sin relación o con una ligera utilidad mayor para aquellos que integraban un subgrupo con el gen BRAF mutado, comparados con los no mutados), especialmente con la combinación que incluye, además, a pacientes con metástasis cerebrales entre los beneficiados.

Es de rescatar que la duración de la respuesta se mantuvo en muchos pacientes, aún luego de haber suspendido el tratamiento.

No se registraron nuevos efectos tóxicos ni muerte a causa de la asociación y el tiempo de tratamiento implementado, y la calidad de vida no sufrió mayor deterioro que el conocido con las mismas drogas por separado, salvo con la combinación que fue algo mayor.

Este trabajo fue patrocinado por Bristol-Myers Squibb.

En otros ensayos, pacientes con melanoma avanzado también se vieron beneficiados con el **uso combinado de inhibidores BRAF y MEK**, como dabrafenib más trametinib o la combinación de vemurafenib con cobinimetinib o en corafenib más binimetinib (Chair D, Bax H, Mele S, et al. *Combining immune checkpoint inhibitors: established and emerging targets and strategies to improve outcomes in melanoma. Front Immunol* 2019;10:453)

Otro trabajo investigativo, rescata al **novolumab como terapia adyuvante** de primera línea para pacientes con melanoma primario operado y con indicación de adyuvancia por el riesgo elevado de reaparición de la enfermedad (independientemente de que tengan el gen BRAF mutado o no), comparado con el ipilimumab, relegando al interferón a tercer término. (Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. *Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med* 2017; 377:23-44. September 10, 2017)

Todo esto ha transformado el tratamiento del melanoma avanzado. Conocemos los efectos adversos de todos estos fármacos y sus altísimos costos, pero indudablemente nos encontramos frente a un momento trascendente dentro de la dermatología oncológica.

No olvidemos que hace unos pocos años no sabíamos casi nada de este tumor y nuestros pacientes con melanomas avanzados morían inexorablemente antes de los 6-9 meses.

Hoy, gracias a los conocimientos moleculares del melanoma, que permitieron implementar terapias dirigidas al blanco y especialmente a la inmunoterapia, más del 50% de estos pacientes tiene una supervivencia superior a los 5 años y un pequeño porcentaje de ellos está libre de enfermedad. □

Entendiendo el eje PD1-PDL1

Un nuevo blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer

Dra. Ana Mordoh

MÉDICA DERMATÓLOGA

MAGISTER EN BIOLOGÍA MOLECULAR MÉDICA. UBA

Evadir al sistema Inmune: uno de los rasgos característicos del cáncer

Los rasgos característicos del cáncer constituyen atributos adquiridos esenciales que permiten a las células tumorales generar sus propias señales mitogénicas, resistir señales externas de inhibición del crecimiento, evadir la apoptosis, crecer sin límites (inmortalización), **evadir al sistema inmune** adquirir vascularización y en casos avanzados producir metástasis.

Las funciones de los genes relevantes en cáncer, pueden agruparse según el rasgo distintivo que los identifica en estas categorías. Estas capacidades, descritas inicialmente por Hahn y Weinberg en 2002, y luego ampliadas por Hanahan y Weinberg en 2011, pueden adquirirse por cambios genéticos o epigenéticos y son: señal proliferativa, evasión de la supresión del crecimiento, **evasión del sistema inmune (SI)**, inmortalidad replicativa, inflamación tumoral, invasión y metástasis, angiogénesis, inestabilidad genómica y mutaciones, resistencia a la apoptosis y reprogramación energética celular (Hahn & Weinberg, 2002) (Hanahan & Weinberg, 2011).

El rasgo característico del cáncer o **hallmark "evasión del sistema inmune"** se refiere a cómo los tumores pueden afectar la función del sistema inmune, destinada a controlarlos. Uno de los mecanismos más estudiados es cómo las células cancerosas, aun aquellas altamente inmunogénicas, son capaces de evadir al sistema inmune, inhabilitando diferentes componentes del mismo diseñados para eliminarlas. Por ejemplo, las células tumorales pueden deprimir la función de los linfocitos T citotóxicos o de las células NK (*natural killer*) segregando TGF- β o IL10 o bien induciendo la expresión de PDL1 en su superficie, lo que vuelve a los mismos anérgicos. También participan en el reclutamiento de células activamente inmunosupresoras como los linfocitos T regulatorios (Treg) o células mieloides supresoras (MDSC).^{1,2,3}

Por lo tanto, uno de los rasgos que adquieren las células tumorales es la capacidad para evadir el SI, lo que les permite sobrevivir en el huésped sin ser "vistas". Una de las múltiples formas en que las células tumorales logran este objetivo es mediante la activación de los "puntos de control inmune" (*immune checkpoints*).

Los puntos de control inmune son una gran cantidad de **vias inhibitorias** conectadas al sistema inmune, cruciales para mantener la auto-tolerancia y modular la duración y la amplitud de las respuestas inmunes fisiológicas en los tejidos periféricos luego de que el estímulo nocivo (por ejemplo una infección) ha sido eliminado, con el fin de minimizar el daño tisular colateral, apagando en determinado momento la respuesta inmune.³

Dos puntos de control inmune (*immune checkpoints*) que operan limitando las funciones del SI, más relevantes desde el punto de vista de la terapéutica son: el eje CTLA4-B7, que inhibe competitivamente la señal co-estimuladora CD28-B7 necesaria para la activación de los linfocitos T naive en los ganglios linfáticos y el eje PD1-PDL1, que opera en el microambiente tumoral (TME, *tumor microenvironment*) deprimiendo la función de los linfocitos T CD8 citotóxicos.⁴

En este trabajo, nos enfocaremos en el eje PD1-PDL1, y en algunas de las drogas (anticuerpos monoclonales: ACM) dirigidos contra PD1 o PDL1.

Mecanismo de activación de los Linfocitos T CD8+ y su acción anti-tumoral

1°. Los Linfocitos T CD8+ vírgenes son activados en los ganglios linfáticos, cuando su TCR (*T cell receptor*) reconoce un antígeno procesado (tumoral en este caso), presentado por una célula presentadora de antígenos (por ejemplo: células dendríticas) en el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (HLAI), convirtiéndose en Linfocitos T CD8+ citotóxicos profesionales, y se expanden clonalmente. Al tiempo de activarse, los Linfocitos T CD8+ inducen la expresión de PD1 en su superficie. (Figura 1)

2°. Los mismos circulan patrullando todo el organismo y, eventualmente, encuentran ese mismo antígeno tumoral (ya fueron entrenados en reconocerlo) en el microambiente tumoral, mostrado en un HLA1 por la célula tumoral, lo reconocen y lisan la célula tumoral mediante la liberación de perforinas, granzimas y IFN γ .

3°. El IFN γ induce la expresión de PDL1 en las células tumorales y del microambiente tumoral, como los macrófagos, ligando que al unirse a PD1 en los linfocitos T CD8+, vuelve a los mismos anérgicos, incapaces de seguir ejerciendo su función antitumoral.

Mecanismo de escape tumoral al ataque de Linfocitos T CD8+

PD-1 es expresado en la superficie de las células T activadas, y su rol principal es limitar la autoinmunidad y la actividad de las células T periféricas en procesos inflamatorios secundarios a infecciones. Luego de su activación, las células T inducen su propia producción de PD1, que mediante la unión a su ligando PDL1, conduce a la depresión de sus funciones efectoras.

El mecanismo mediante el cual la unión de PD1 con su ligando PDL1 lleva a la depresión de la función del linfocito T CD8+ citotóxico sería el siguiente: la unión PD1-PDL1 induce reclutamiento de fosfatasa que defosforilan moléculas relacionadas con la señalización de los TCR (*T cell receptor*) en los linfocitos T activados, volviéndolos “exhaustos” o anérgicos. Dado que los linfocitos T CD8+ citotóxicos reconocen los antígenos expresados por las células tumorales mediante su TCR, la inactivación del mismo lleva a la incapacidad de los mismos para seguir cumpliendo su función efectora, apagando de esta forma la RI.⁵

PDL1 no es detectado en células normales o en tejidos no inflamados, pero es muy expresado por algunos tumores.

Existen dos mecanismos por los cuales las células tumorales muestran PDL1 en su superficie: uno es una expresión constitutiva propia de algunos tumores (por mutaciones en la vía de PI3K-AKT o por alteraciones cromosómicas en linfomas de Hodgkin) y otro es un mecanismo de resistencia adquirida secundario al ataque de los linfocitos T CD8+ citotóxicos en los tumores. En este último, el proceso sería el siguiente: los linfocitos T CD8+ citotóxicos circulantes reconocen antígenos tumorales y se convierten en linfocitos T CD8+ infiltrantes de tumor, aumentan su propia expresión de PD1 y secretan IFN γ con el fin de eliminar células tumorales. En respuesta al IFN γ , las células tumorales y las del microambiente tumoral, aumentan su expresión de PDL1. La unión de PD1 en los linfocitos T CD8+ activados dentro del tumor con su ligando PD-L1 en las células tumorales, lleva a la anergia de los linfocitos T CD8+, resultando en la producción de linfocitos exhaustos, incapaces de ejercer su función antitumoral.

De este modo, los tumores crean un escudo protector frente al ataque de los Linf TCD8+ citotóxicos, ya que la unión de PD1 con su ligando PDL1 vuelve a éstos anérgicos. Según esta hipótesis de “resistencia adaptativa”, las células tumorales expresan PDL1 como forma de evadir la respuesta citotóxica antitumoral de los Linf T CD8+. Este punto de control inmune, es un típico ejemplo de mecanismo de escape tumoral.³ (Figura 1)

Los linfocitos T CD8+ vírgenes son activados en los ganglios linfáticos, cuando su TCR (*T cell receptor*) reconoce un antígeno procesado (tumoral en este caso), presentado por una célula presentadora de antígenos en el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (HLAI), convirtiéndose en Linfocitos T CD8+ citotóxicos profesionales. Cuando los mismos reconocen luego en un tejido periférico, en este caso el microambiente tumoral, ese mismo antígeno tumoral expresado en un HLA1, lisan la célula tumoral mediante la liberación de perforinas, granzimas y IFN γ . El IFN γ , a su vez, induce la expresión de PDL1 en las células tumorales y del Microambiente como macrófagos, el que al unirse a su ligando PD1 en los Linfocitos T CD8+, vuelve a los mismos anérgicos, incapaces de seguir ejerciendo su función antitumoral. (Adaptado de Topalian.)

Por lo explicado en el párrafo anterior, la expresión de PDL1 puede considerarse un marcador de respuesta inmune antitumoral del huésped, ya que surge luego de la infiltración en el tumor por linfocitos T CD8+ citotóxicos.³

La gran mayoría de las mutaciones en los tumores son pasajeras, es decir, su impacto funcional en la proteína es bajo o bien la proteína afectada no es relevante para la progresión tumoral. Las mismas no otorgan

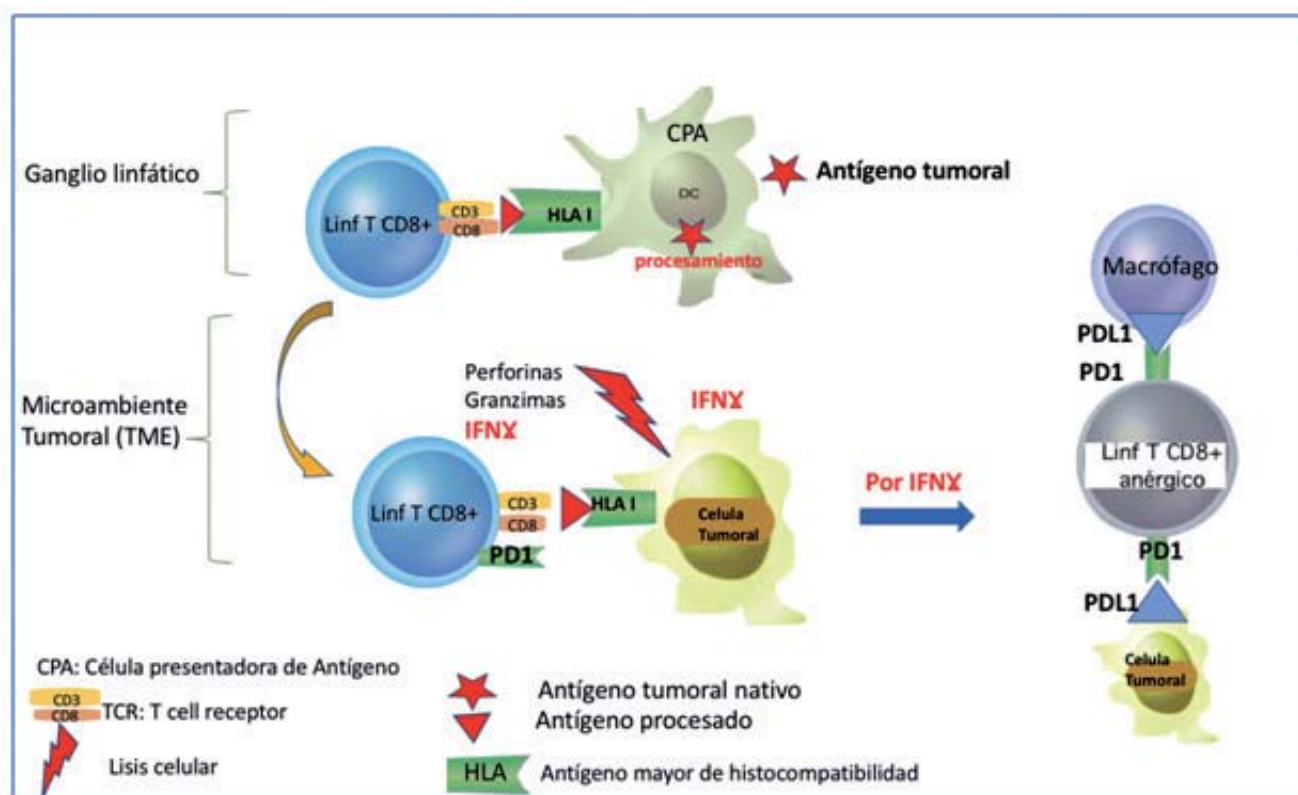


Figura 1. Mecanismo de activación de los linfocitos T CD8+ e Hipótesis de la resistencia adaptativa.

ventajas proliferativas a la célula, pero ocurren de manera coincidente o subsiguiente a las mutaciones *driver* en el camino hacia la tumorigénesis, y por lo tanto, se encuentran, en mayor o menor medida, en todas las células tumorales. Las mutaciones pasajeras, son capaces de actuar como **neoantígenos**, ser reconocidos por los linfocitos T CD8+ citotóxicos efectores y, por lo tanto, **generar una respuesta inmune** antitumoral. Por lo tanto, la alta tasa mutacional podría ser una condición favorable, aunque no determinante, de una buena respuesta a los tratamientos con inhibidores de los puntos de control inmunes.⁵ Schreiber y col. señalaron que, del total de mutaciones nuevas codificantes en melanoma, la mayoría de ellas corresponde a mutaciones pasajeras (aproximadamente 92%), y

que el grueso de la respuesta inmune anti-tumoral mediada por células T está dirigida contra proteínas esencialmente únicas de cada tumor, casi todas ellas carentes de función *driver*.⁶

La detección de una carga mutacional alta es planteada actualmente como un biomarcador capaz de predecir la respuesta favorable de los tumores a los tratamientos contra los puntos de control inmunes, como anti-CTLA4 o anti-PD1-PDL1, ya que supone que, son estos casos, los que poseen una respuesta inmune antitumoral pre-existente, pasible de ser desinhibida.^{3,5}

La comprensión de todos estos mecanismos posibilitó el desarrollo de herramientas terapéuticas dirigidas contra los puntos de control inmune (*anti immune checkpoints*). La

finalidad de estas terapias es revertir el estado exhausto o anérgico de los linfocitos T CD4+ o CD8+ activados, y uno de sus principales efectos colaterales es, lógicamente, la autoinmunidad (un precio a pagar bastante razonable, considerando la gravedad de las enfermedades en las que son utilizadas).

ACM dirigidos a bloquear la unión PD1-PDL1

Existen **ACM terapéuticos** contra el receptor PD1 en linfocitos T CD8+ citotóxicos y contra el ligando PDL1 en las células tumorales y del MAT (microambiente tumoral), cuyo fin es interrumpir la unión PD1- PDL1 y revertir el estado exhausto de los linfocitos T CD8+, para que estos puedan continuar ejerciendo su función antitumoral.

Dos ACM anti-PD1, **nivolumab y pembrolizumab**, han sido ensayados con éxito en tumores altamente mutados como **cáncer de pulmón a células no pequeñas, cáncer renal**, algunos tipos de **cáncer colónico y melanoma**.

Nivolumab y pembrolizumab son ACMs humanizados IgG4 anti-PD1. Dado que IgG4 no fija complemento ni se une al FcR, no producen lisis celular de la célula blanco (linfocito T CD8+), ni producen el síndrome de liberación de citoquinas (tormenta de citoquinas), bloquean PD1 y manteniendo viable al linfocito T CD8+ para que puedan efectivamente realizar su función antitumoral.^{5,7}

Inicialmente probados en **melanoma metastásico**, luego se fue extendiendo su uso a melanoma en estadio 3 (adyuvancia) y a **carcinoma de Merkel metastásico**.^{8,9,10}

Los resultados de seguimiento del ensayo clínico de fase 3 Check Mate 067, donde se compara el uso de nivolumab + ipilimumab vs nivolumab vs ipilimumab en adultos con

melanoma irresecable o metastásico, en estadios III o IV, mostraron que la sobrevida global a 5 años fue del 52% en el grupo nivolumab + ipilimumab, del 44% en el grupo nivolumab y 26% en el grupo con ipilimumab solo. La sobrevida libre de progresión a 5 años fue del 36% en el grupo nivolumab + ipilimumab, del 29% en el grupo nivolumab y del 8% en el grupo con ipilimumab solo. Los porcentajes mayores de sobrevida global, comparados con sobrevida libre de progresión, indican que un porcentaje de pacientes está vivo a 5 años, aunque con enfermedad persistente controlada. Si bien el grupo nivolumab + ipilimumab mostró porcentajes mayores de sobrevida global y libre de progresión que la rama que recibía solo nivolumab, al momento del corte a 5 años esas diferencias no son estadísticamente significativas (continúa la observación).¹¹

Avelumab, un ACM humano, del tipo IgG1, dirigido contra PDL1, es utilizado en **carcinoma de Merkel**

metastásico. Los isotipos IgG1 son capaces de fijar complemento y de unirse a los receptores Fc con gran afinidad y, por ende hacen CDC (citotoxicidad dependiente de complemento) y ADCC (citotoxicidad celular dependiente de Ac), lo que es una ventaja en el uso de esta droga, ya que se atacan las células tumorales por dos mecanismos diferentes: impedir la unión PD1- PDL1 y, por ende, activar los T CD8+; y eliminar las células tumorales en forma directa mediante citotoxicidad mediada por células o por complemento (ya que PDL1 es expresado por ellas).^{7, 10,12}

En la última década, hemos asistido a múltiples avances en el tratamiento de tumores en estadios avanzados, como melanoma o carcinoma Merkel metastásico, con claro progreso en cuanto a mejoría de sobrevida en estos pacientes. Sin duda, las terapias dirigidas contra el eje PD1-PDL1 han sido cruciales en la transformación del tratamiento de estas enfermedades. □

BIBLIOGRAFÍA

- Hahn W.; Weinberg RA.: Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1593-1603.
- Hanahan D., Weinberg R.A.: Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
- Topalian S.L; Taube J.M; Anders RA. et al.: Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nature Reviews. Cancer.* 2016;16(5):275-287.
- Ribas A.: Releasing the brakes on Cancer Immuno therapy. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1490-1492.
- Madorsky Rowdo F.P; Baron A; Urrutia, M; et al.: Immuno therapy in cancer: A combat between tumors and the immune system; you win some, you lose some. *Frontiers in Immunology.* 2015;6:2-13.
- Schumacher T.N., Schreiber R.D.: Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* (2015); 348 (6230): 69-74.
- Mordoh A.: Anticuerpos monoclonales. Entendiendo su función desde la biología. *Act Terap Dermatol* 2018; 41:182.
- Weber J.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377:1824-1835.
- Robert C.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372:2521-2532.
- Gallo M.: Immune checkpoint blockade for Merkel cell carcinoma: actual findings and unanswered questions. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2019; 145(2): 429-443.
- Larkin J. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356.
- Villani A et al. Mekell cell carcinoma: therapeutic update and emerging therapies. *Dermatol Ther.* 2019;9:209-222.